

# Alogliptina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2

**Consell Assessor de Medicació de l'Atenció Primària i Comunitària i Atenció Especialitzada**

**Programa d'harmonització farmacoterapèutica**

**Àrea del Medicament**

**Versió del 14 de març de 2019\***

**Substitueix la versió del 10 de juny de 2016**

\*Aquest document conté l'informe d'avaluació comparada amb el dictamen del Programa d'harmonització publicat al juny de 2016 i una esmena a aquest informe (lloc en la terapèutica i dictamen) realitzada durant el procediment de recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

## Esmena a documents d'avaluació del Programa d'harmonització farmacoterapèutica (PHF)

---

Medicament avaluat (principi actiu i nom comercial)

Alogliptina (Vipidia®)

---

Indicació avaluada

Tractament de la diabetis tipus 2 en adults per millorar el control glucèmic, en combinació amb altres medicaments hipoglucemiants, incloent-hi la insulina, quant aquests, juntament amb la dieta i l'exercici, no proporcionin un control glucèmic adequat.

---

Document que s'esmena

☒ informe i dictamen

<http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/alogliptina>

---

Motiu pel qual s'inicia l'esmena (*especifiqueu-lo*)

Recategorització dels medicaments inclosos en la llista fixa del MATMA 2018 en el context de la publicació de les noves categories de l'avaluació dels medicaments amb recepta mèdica.

---

Data de l'esmena

17 de gener de 2019

---

### Esmena núm. 1

---

Text esmenat

Lloc en la terapèutica (pàgina 2) i Dictamen (pàgina 10):

D'acord amb les evidències disponibles, alogliptina en tractament combinat no suposa un avenç terapèutic respecte als antidiabètics de referència per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en termes d'eficàcia o seguretat.

Dictamen (pàgina 10):

Qualificació C: Existeixen alternatives terapèutiques més adequades

---

Justificació dels canvis

Els inhibidors de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP4) presenten una eficàcia mitjana en la reducció de l'HbA1c. Tot i tenir en general un bon perfil de seguretat i un risc baix d'hipoglucèmies, s'han relacionat amb algunes reaccions adverses de tipus pancreàtic. A les pautes d'harmonització per al tractament farmacològic de la diabetis *mellitus* tipus 2 es consideren una alternativa a les sulfonilurees quan aquestes estan contraindicades, juntament amb altres grups farmacològics.<sup>1</sup>

Alogliptina és un IDPP4 que està disponible en monoteràpia i en combinació a dosis fixes amb metformina i amb pioglitazona. Actualment es disposa de cinc IDPP4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina i alogliptina. D'acord amb les pautes d'harmonització, sitagliptina és l'IDPP4 d'ús preferent pel seu perfil de seguretat i per la seva major experiència d'ús.<sup>1,2</sup>

En l'avaluació inicial es va concloure que no havia demostrat avantatges rellevants quant a eficàcia i seguretat respecte a altres alternatives. Així mateix, es va destacar que durant el període postcomercialització s'havien notificat casos d'hepatotoxicitat per la qual cosa no està recomanada en la insuficiència hepàtica greu i la fitxa tècnica recomana realitzar proves de funció hepàtica si se sospita que pot haver-hi una afectació a aquest nivell. El cost d'alogliptina és menor que el d'altres IDPP4.

---

---

L'estudi de seguretat cardiovascular d'alogliptina (EXAMINE) ja va ser valorat en l'avaluació inicial. En pacients amb diabetis tipus 2 i antecedents d'hospitalització per infart agut de miocardi o angina inestable en els 15-90 dies previs a l'aleatorització, alogliptina va demostrar la no inferioritat respecte a placebo en la variable principal d'esdeveniments cardiovasculars majors (infart de miocardi no mortal, ictus no mortal i mortalitat cardiovascular) amb una HR de 0,96 (límit superior de l'IC: 1,16).<sup>3</sup>

Una anàlisi post-hoc de l'estudi EXAMINE va mostrar que un 3,9% dels pacients del grup d'alogliptina van ser hospitalitzats per insuficiència cardíaca vs. un 3,3% dels pacients amb placebo (HR = 1,19 IC95%: 0,90 a 1,58; p = 0,22). Malgrat no assolir la significació estadística en el cas d'alogliptina, l'FDA va emetre una alerta sobre l'increment del risc d'insuficiència cardíaca amb saxagliptina i alogliptina.<sup>4</sup>

Com a nova evidència s'han identificat múltiples publicacions provinents de subanàlisis de l'estudi EXAMINE i alguns assaigs clínics aleatoritzats de control glucèmic realitzats en població asiàtica que no modifiquen les conclusions de l'avaluació inicial. Hi ha disponible un assaig clínic aleatoritzat amb disseny obert en població asiàtica (N = 190) que compara alogliptina amb vildagliptina amb un efecte similar en la reducció de l'HbA1c.<sup>5</sup>

Com a conclusió, es considera que tots els IDPP4 presenten una eficàcia glucèmica similar i, comparativament, alogliptina disposa de menys quantitat d'evidència, menys experiència d'ús i més incerteses de seguretat que sitagliptina. En aquest context, es conclou que no ha demostrat aportar un valor afegit davant de sitagliptina, l'IDPP4 d'elecció en el nostre entorn.

---

Text nou

#### **Acord:**

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica, en relació amb l'ús d'alogliptina per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2 en l'àmbit del CatSalut, considera que **no es poden identificar situacions clíniques en les quals el seu ús sigui prioritari**.

Per tant, quan es requereixi la prescripció d'un IDPP4, es recomana utilitzar preferentment la sitagliptina.

- **Categoria D: Medicaments sense valor terapèutic afegit**
-

### Referències bibliogràfiques

---

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
2. Àrea del Medicament. Argumentari de l'Índex de Qualitat de la Prescripció Farmacèutica (IQF). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2018. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/proveidors-del-medicament/catsalut-entitats-proveidores/index-qualitat-prescripcio-farmaceutica-IQF/>
3. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-35.
4. Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. U.S. Food and Drug Administration (FDA); 2016. Disponible a: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
5. Tanaka K, Okada Y, Mori H, Miyazaki M, Kuno F, Sonoda S, et al. Comparative analysis of the effects of alogliptin and vildagliptin on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. Endocr J. 2017 Feb 27;64(2):179-189.

# Alogliptina

**Indicació avaluada:** Tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en adults  $\geq 18$  anys, per millorar el control glucèmic en combinació amb altres hipoglucemiants, inclosa la insulina, quan aquests, juntament amb dieta i exercici, no proporcionin un control glucèmic adequat.

**Comparadors:** doble teràpia: metformina + sulfonilurea. Triple teràpia: metformina + sulfonilurea + insulina; pioglitazona, gliptines o anàlegs GLP-1 en combinació amb metformina i sulfonilurees.

## Punts clau

- Alogliptina és el cinquè inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) juntament amb linagliptina, saxagliptina, sitagliptina i vildagliptina. A diferència de la resta d'IDPP4 no està autoritzada per al seu ús en monoteràpia en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2 (DM2).
- Alogliptina afegida a altres hipoglucemiants (metformina, sulfonilurea, pioglitazona o insulina) mostra una reducció de l'HbA1c addicional modesta (0,5% - 0,6 %).
- L'evidència és poc concloent quan es compara alogliptina amb metformina davant de la combinació de referència (metformina + glipizida), no havent-se demostrat clarament una eficàcia similar a la d'aquesta combinació.
- Alogliptina en triple teràpia només s'ha comparat directament enfront d'una doble teràpia, mostrant també un efecte modest en la reducció de l'HbA1c, que ha anat acompanyat de més hipoglucèmies relacionades amb el tractament.
- No hi ha evidència comparada davant d'altres teràpies triples i no es disposa d'assajos comparatius enfront d'altres IDPP4.
- Es desconeix l'efecte d'allogliptina en la reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2, de la mateixa manera que per la resta d'IDPP4.
- En pacients d'alt risc cardiovascular alogliptina no augmenta els esdeveniments cardiovasculars majors (mort per causes cardiovasculars, infart de miocardi no mortal i ictus no mortal).
- Alogliptina és ben tolerada i presenta efectes adversos que són consistents amb altres IDPP4 (processos infecciosos respiratoris, cefalea, dolor abdominal, pruija i erupció cutània, pancreatitis). Tanmateix, en el període postcomercialització s'han notificat casos d'hepatotoxicitat i es recomana realitzar proves de funció hepàtica a l'inici i durant el tractament amb alogliptina.
- L'evidència és limitada en pacients amb insuficiència renal greu, insuficiència hepàtica i insuficiència cardíaca de graus III-IV de la NYHA.

**Paraules clau:** gliptines, inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4); diabetis mellitus tipus 2; doble teràpia; triple teràpia.

## INFORME D'AVALUACIÓ COMPARADA I DICTAMEN ALOGLIPTINA

N.06/2016

### NOM COMERCIAL I PRESENTACIONS

**Vipidia®**, comprimits 6,25, 12,5 i 25 mg envernissats amb pel·lícula (28 comprimits); Takeda Pharma A/S; Menarini

### EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ OBLIGATÒRIA

Mannitol (E-421), croscarmel·losa sòdica

### CODI ATC

A10BH04

### PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

### DATA D'AUTORITZACIÓ

Gener 2014

### CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Amb recepta mèdica

### DATA D'AVALUACIÓ

Desembre 2015

## Lloc en la terapèutica

La diabetis mellitus (DM) tipus 2 és una malaltia crònica amb un gran impacte en la morbiditat i mortalitat, així com en el consum de recursos sanitaris. En el tractament farmacològic de la DM2, les recomanacions de les guies de pràctica clínica situen la metformina (MET) com la primera opció terapèutica en aquells pacients en qui les mesures no farmacològiques han resultat ineficaces per aconseguir un bon control glucèmic<sup>1-4</sup>. En cas d'intolerància o contraindicació a MET, es pot considerar una sulfonilurea (SU) com a tractament d'inici<sup>1</sup>.

Si la monoteràpia resulta ineficaç, es recomana la doble teràpia amb l'associació de MET més SU. Com a alternatives a MET o SU (quan existeixi intolerància o contraindicació) i en funció de les comorbiditats i/o característiques individuals del pacient, les glitazones (pioglitazona), les glinides o els inhibidors de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) es poden utilitzar en teràpia doble<sup>1-4</sup>.

En els casos en els quals la teràpia doble tampoc aconsegueixi un control adequat, es recomana l'addició d'un altre agent antidiabètic, preferentment insulina, llevat de situacions en les quals hi hagi algun inconvenient per a la insulinització segons les característiques del pacient i el seu ús pugui ser inadequat<sup>1-4</sup>.

Els IDPP4 assoleixen disminucions en l'HbA1c modestes d'entre el 0,5% - 1,0%, tenen un efecte neutre sobre el pes i no augmenten el risc d'hipoglucèmies. Tanmateix, tenen un risc incrementat de reaccions

adverses com la hipersensibilitat i la pancreatitis. En estudis de seguretat cardiovascular, sitagliptina, saxagliptina i alogliptina no augmenten els esdeveniments cardiovasculars majors, però saxagliptina va mostrar un augment de la hospitalització per insuficiència cardíaca. En cap cas han demostrat millorar la incidència de complicacions micro i macrovasculars. El seu cost en relació amb altres hipoglucemians és molt elevat. Per tot això, els IDPP4 no són considerats fàrmacs de primera línia en el tractament de la DM2, i en combinació haurien de ser utilitzats únicament en aquells pacients en què els fàrmacs de primera línia (com per exemple les sulfonilurees) estiguin contraindicats per risc d'hipoglucèmies. La sitagliptina és l'IDPP4 amb major experiència d'ús i perfil de seguretat<sup>1</sup>.

L'allogliptina no ha estat comparada amb altres fàrmacs del seu grup, no ha mostrat clarament ser similar a la teràpia doble de referència (metformina + sulfonilurea), sent la seva aportació en la reducció de l'HbA1c modesta tant en dobles com en triples teràpies. Disposa de dades de seguretat a llarg termini que mostren un perfil de seguretat concordant amb els altres IDPP4 (incloent-hi la pancreatitis). Tanmateix, preocupen les reaccions d'hepatotoxicitat que s'han observat en l'experiència postcomercialització.

D'acord amb les evidències disponibles, alogliptina en tractament combinat no suposa un avenç terapèutic respecte als antidiabètics de referència per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en termes d'eficàcia o seguretat.

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat

### Indicacions aprovades<sup>5</sup>

Alogliptina està indicada en adults de 18 anys d'edat o més grans amb diabetis mellitus tipus 2, per millorar el control glucèmic en combinació amb altres medicaments hipoglucemians, inclosa la insulina, quan aquests, juntament amb dieta i exercici, no proporcionin un control glucèmic adequat.

### Mecanisme d'acció<sup>5</sup>

Alogliptina és un inhibidor potent de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) provocant un augment dels nivells d'hormones incretines, entre elles el pèptid similar al glucagó (GLP-1) i el pèptid insulinotrópic dependent de glucosa (GIP), la qual cosa estimula la secreció

d'insulina i redueix la de glucagó, de forma glucosa dependent.

### Dades farmacocinètiques<sup>5</sup>

L'allogliptina s'absorbeix ràpidament després de l'administració oral, assolint la concentració plasmàtica màxima entre 1 i 2 hores després de la dosi. La biodisponibilitat absoluta d'allogliptina és del 100%. La seva absorció no es veu afectada per l'administració juntament amb aliments.

Alogliptina no es metabolitza de forma extensa i aproximadament el 60% - 70% de la dosi s'excreta inalterada en orina. S'han identificat dos metabòlits menors: un actiu (M1 < 1%), i un altre inactiu, M2 (<

6%). No s'han detectat efectes rellevants d'alogliptina sobre els principals citocroms hepàtics ni dels transportadors renals. El metabolisme es realitza principalment a través del citocrom CYP3A4. La semivida d'eliminació és de 21 hores.

## Posologia i forma d'administració<sup>5</sup>

La dosi inicial recomanada d'alogliptina és de 25 mg una vegada al dia com a teràpia doble amb metformina, una tiazolidinediona, una sulfonilurea o insulina, o com a teràpia triple amb metformina i una tiazolidinediona o insulina.

Quan alogliptina s'associa a sulfonilurees o insulina cal considerar una dosi menor d'aquestes per reduir el risc d'hipoglucèmia. També s'ha de considerar reduir la dosi de tiazolidinediona i metformina si apareix hipoglucèmia en el tractament combinat amb alogliptina.

En pacients amb una insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina  $\geq 30$  ml/min a  $\leq 50$  ml/min), s'ha d'administrar la meitat de la dosi recomanada d'alogliptina (12,5 mg/dia), mentre que en els pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina  $< 30$  ml/min) o malaltia renal terminal que requereixi hemodiàlisi, s'ha d'administrar un quart de la dosi recomanada (6,25 mg/dia) i no cal tenir en compte el temps de diàlisi. L'experiència d'ús en pacients amb malaltia renal greu i pacients en hemodiàlisi és limitada.

Pot prendre's amb o sense aliments. Els comprimits s'han d'empassar sencers. Si s'oblida una dosi, aquesta s'ha de prendre quan el pacient se'n recordi. No s'han de prendre dues dosis el mateix dia.

Alogliptina també es troba autoritzada en combinació a dosis fixes amb metformina (Vipdomet®) i pioglitazona (Incrasinc®).

## Evidència disponible

L'eficàcia i seguretat d'alogliptina en pacients adults amb DM2 s'ha avaluat en 7 assajos clínics pivots fase III, aleatoritzats i cegament doble<sup>6</sup>. Cinc dels set assajos amb una durada de 26 setmanes van ser controlats amb placebo: estudi 010<sup>7</sup> (monoteràpia, indicació no autoritzada), estudi 007<sup>8</sup> (combinació amb sulfonilurea [SU]), estudi 008<sup>9</sup> (combinació amb metformina [MET]), estudi 009<sup>10</sup> (combinació amb pioglitazona [PIO]) i estudi 011<sup>11</sup> (combinació amb insulina [INS]). Dos estudis pivots amb un seguiment a llarg termini ( $\geq 52$  setmanes) van ser davant de comparador actiu: estudi 305<sup>12</sup> (glipizida) i estudi 322OPI-004<sup>13</sup> (PIO) (taula 1).

Adicionalment, l'informe de l'Agència Europea del Medicament<sup>6</sup> recull 7 estudis de suport entre els quals

destaquen: un amb comparador actiu (glipizida) en pacients ancians (303)<sup>14</sup>, un en pacients naïfs per avaluar la teràpia combinada d'alogliptina + PIO d'inici (322OPI-002)<sup>15</sup>, i finalment un estudi d'extensió obert a llarg termini (4 anys) dels 7 pivots anteriors<sup>6</sup> (taula 1).

Actualment, les agències reguladores sol·liciten una avaluació completa del perfil de seguretat cardiovascular (CV) de tots els nous hipoglucemians. En el cas d'alogliptina la seguretat CV ha estat avaluada en l'estudi EXAMINE (402)<sup>16</sup>. També s'han publicat les dades d'un l'anàlisi post-hoc de l'estudi EXAMINE que avalua el risc d'insuficiència cardíaca en els pacients tractats amb alogliptina<sup>17</sup>.

**Taula 1. Característiques dels assajos clínics inclosos en l'informe d'avaluació**

Estudis	Disseny	Població	Durada	Grup Intervenció	Grup control
<b>Monoteràpia (indicació no autoritzada)</b>					
010 <sup>7</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	329 pacients amb DM2 no controlats adequadament amb dieta i exercici	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg	PBO
<b>Tractament combinat doble</b>					
008 <sup>9</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	527 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + MET	PBO + MET
305 <sup>12</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	2639 pacients amb DM2 en tractament previ amb MET	104 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + MET	GLIP (5 - 20 mg) + MET
007 <sup>8</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	500 pacients amb DM2 en tractament previ amb SU	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + GLIB	PBO + GLIB



## Característiques dels assajos clínics inclosos en l'informe d'avaluació (Continuació)

Tractament associat a PIO +/- MET					
009 <sup>10</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble	493 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO ± MET o SU	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + PIO	PBO + PIO
322OPI-004 <sup>12</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	803 pacients amb DM2 en tractament previ amb PIO i MET	52 setmanes	ALO 25 mg + MET + PIO 30 mg	MET + PIO 45 mg
Tractament combinat amb insulina					
011 <sup>11</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	389 pacients en tractament amb INS ± MET	26 setmanes	ALO 12,5 i 25 mg + INS	PBO + INS
Poblacions especials					
402 EXAMINE <sup>16</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	5.380 pacients amb alt risc cardiovascular	160 setmanes	ALO 6,25, 12,5, 25 mg	PBO
303 <sup>14</sup>	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, no inferioritat*	441 pacients ancians (65 a 90 anys) sense control glucèmic adequat amb dieta i exercici o en tractament en monoteràpia	52 setmanes	ALO 25 mg	GLIP 5 mg

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **ALO:** alogliptina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **GLIB:** glibenclàmida; **GLIP:** glipizida; **INS:** insulina; **MET:** metformina; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona; **SU:** sulfonilurea.

\*marge de no inferioritat preespecificat: 0,3%, ¥Marge no inferioritat preespecificat: 1,3; \*\*marge de no inferioritat preespecificat: 0,4%.

La variable principal d'eficàcia dels estudis pivots va ser la reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c respecte dels valors basals. Com a variables secundàries d'eficàcia es van incloure, entre altres, la modificació en el pes corporal,

diferents paràmetres de la glucosa plasmàtica (glucèmia en dejú, glucèmia postprandial), la taxa de resposta (% pacients amb HbA1c ≤ 7,0%), la incidència d'hiperglucèmia i la necessitat de rescat per hiperglucèmia<sup>6</sup>.

## Dades d'eficàcia

### Eficàcia d'alogliptina davant de comparador actiu

#### Teràpia doble amb metformina

L'eficàcia d'alogliptina en combinació amb MET s'ha avaluat en un estudi (305)<sup>12</sup> comparatiu de no inferioritat, de 2 anys de durada, d'alogliptina (12,5 mg i 25 mg) enfront de glipizida (dosi mitjana de 5,2 mg/dia). En ambdós grups la dosi de MET havia estat optimitzada (≥ 1.500 mg/dia o dosi màxima tolerada). El marge de no inferioritat establert va ser de 0,3% per a la variable primària d'eficàcia (reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c en la setmana 52 i 104). Es van incloure pacients inadequadament controlats amb MET que presentaven una HbA1c basal mitjana de 7,6%, un índex de massa corporal (IMC) de 31,2 kg/m<sup>2</sup>, una edat mitjana de 55,4 anys (82,1 % < 65 anys) i una durada de la malaltia de 5,51 anys de mitjana.

A la setmana 52 (dades intermèdies), ALO 25 mg + MET va demostrar la no inferioritat estadística enfront de glipizida + MET. A la setmana 104 es va demostrar la no

inferioritat i la superioritat d'alogliptina 25 mg enfront del grup glipizida en la població per protocol (veure taula 2). Entre un 76% - 80% dels pacients va completar l'estudi<sup>12</sup>.

Cal destacar que en el moment de l'autorització, en què es disposava de les dades a 52 setmanes, no es va considerar demostrada formalment la no inferioritat ja que, d'una banda, la dosi mitjana de glipizida va ser baixa (5,2 mg/dia) i podria sobreestimar l'efecte d'alogliptina i, d'una altra, l'HbA1c basal també era relativament baixa, fet que podria dificultar trobar diferències entre els tractaments<sup>6</sup>. Cal afegir que les diferències en la reducció d'HbA1c entre grups són de rellevància clínica qüestionable (-0,09% i - 0,13% a les setmanes 52 i 104 respectivament) (taula 2).

#### Teràpia triple amb metformina i pioglitazona

En el segon estudi amb comparador actiu (322OPI-004)<sup>13</sup>, es va avaluar l'eficàcia d'alogliptina enfront de



la titulació de dosi de PIO de 30 mg a 45 mg en pacients amb control glucèmic inadequat en tractament combinat amb PIO (30 mg) i MET (dosi optimitzada a  $\geq 1.500$  mg/dia o dosi màxima tolerada). El marge de no inferioritat establert va ser de 0,3% per a la variable primària d'eficàcia (reducció dels nivells plasmàtics d'HbA1c en la setmana 26 i 52) i si es complia la no inferioritat es realitzaria un test de superioritat a la setmana 52. Es van incloure pacients que presentaven una HbA1c basal de 8,25% (grup alogliptina) i de 8,13% (grup PIO 45 mg), un IMC mitjà de 31,5 kg/m<sup>2</sup>, una edat mitjana de 55,1 anys (82,1%

< 65 anys) i una durada de la malaltia de 7,16 anys de mitjana.

En l'anàlisi de la població per protocol la combinació d'alogliptina 25 mg + MET + PIO 30 mg va demostrar tant la no inferioritat com la superioritat enfront de MET + PIO 45 mg a la setmana 52 (veure taula 2). Els autors comenten que els resultats en la població per intenció de tractar van ser similars<sup>13</sup>. Cal remarcar que aquest estudi compara una triple teràpia amb una doble teràpia i que es considera una limitació important per establir el paper d'alogliptina en triple teràpia.

**Taula 2. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) d'alogliptina 25 mg en tractament combinat vs. comparador actiu, a les setmanes 52 i 104.**

Estudi	Tractament de base	Grup intervenció		Grup control		Diferència entre tractaments (%) (IC unilateral)
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
Teràpia doble amb metformina						
305 <sup>12*</sup>	MET	ALO 25 mg + MET (537)¥	-0,61	MET + GLIP (509)	-0,52	-0,09 (IC98,75%: ∞ a 0,004)
		ALO 25 mg + MET (382)§	-0,72	MET + GLIP (336)	-0,59	-0,13 (IC98,75%: ∞ a 0,006) <sup>8</sup>
Teràpia triple amb metformina i pioglitazona						
322OPI-004 <sup>13*</sup>	MET+ PIO 30 mg	ALO 25 mg + MET+ PIO 30 mg (303)¥	-0,70	MET + PIO 45 mg (306)	-0,29	-0,42 (IC97,5%: ∞, -0,28)

**ALO:** alogliptina; **GLIP:** glipizida; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona.

\* Anàlisi per protocol; ¥ setmana 52; § setmana 104. 8: p de superioritat = 0,010

L'efecte d'alogliptina sobre el pes corporal va ser neutre. En l'estudi 305<sup>12</sup> es van mostrar reduccions lleugeres del pes en els pacients tractats amb ALO 25 mg de -0,89 kg, davant d'un augment en el grup de glipizida (+0,95 kg). En canvi, en l'estudi comparat amb PIO<sup>13</sup> en tots dos grups es va observar un augment lleuger del pes (+1,10 kg i +1,60 kg en el grup ALO 25 mg i PIO 45 mg, respectivament).

### Eficàcia d'alogliptina davant de placebo

En els 5 assajos pivots davant de placebo es van incloure pacients majoritàriament de raça blanca (66,2% a 79,8%), amb una edat mitjana de 53 - 57 anys (21 a 80 anys), dels quals només un 19% eren majors de 65 anys i almenys un 3% tenien 75 anys. L'IMC mitjà era de 30 - 33 kg/m<sup>2</sup>. L'HbA1c basal es trobava al voltant del 8% (7,9% a 8,1%) en els estudis 010, 007, 008, 009 i al voltant del 9,3% en l'estudi en combinació amb insulina (011). La durada de la DM2 va variar entre els estudis, des de 2,82 anys en l'estudi en monoteràpia

fins a 13,42 anys en l'estudi en combinació amb insulina<sup>6,8,9,10,11</sup>.

Els resultats d'eficàcia en la reducció mitjana de l'HbA1c (%) d'alogliptina 25 mg en tractament combinat comparat amb placebo es mostren a la taula 3. En tots els estudis el grup alogliptina va demostrar la superioritat davant de placebo amb diferències en la reducció de l'HbA1c que van ser modestes (-0,48 a -0,61). En l'estudi en combinació amb insulina que presentava nivells més elevats d'HbA1c basal es va planificar un estudi per subcategories d'HbA1c basal (< 8,5%,  $\geq 8,5$  % i  $\geq 9$ %) que va mostrar superioritat del grup alogliptina davant de placebo independentment de l'HbA1c basal<sup>11</sup>.

Alogliptina no té la indicació en monoteràpia. No obstant això, es disposa de l'estudi 010<sup>7</sup> de 26 setmanes en el qual alogliptina 25 mg va mostrar eficàcia modesta en la reducció de l'HbA1c, sent aquesta reducció ajustada per placebo de -0,57% (IC95% -0,8 a -0,35; p < 0,001).

**Taula 3. Resultats d'eficàcia (reducció mitjana de l'HbA1c [%]) d'alogliptina 25 mg en tractament combinat doble i triple vs. placebo a les 26 setmanes**

Estudi	Tractament de base	Alogliptina		Placebo		Diferència entre tractaments (%) (IC95%); p
		N	Reducció mitjana (%)	N	Reducció mitjana (%)	
Teràpia doble amb sulfonilurea						
007	GLIB	197	-0,52	97	+0,01	-0,53 (-0,73 a -0,33); <0,001
Teràpia doble amb metformina						
008 <sup>9</sup>	MET	203	-0,59	103	-0,10	-0,48 (-0,67 a -0,30); <0,001
Teràpia triple amb pioglitazona						
009 <sup>10</sup>	PIO ± MET o SU*	195	-0,80	95	-0,19	-0,61 (-0,80 a -0,41); <0,001
Teràpia						
011 <sup>11</sup>	INS ± MET**	126	-0,71	126	-0,13	-0,59 (-0,80 a -0,37); <0,001

**GLIB:** glibenclàmida; **INS:** insulina; **MET:** metformina; **PIO:** pioglitazona.

\* El 75 % dels pacients estava en tractament de base amb metformina (56%) o sulfonilurea (21%).

\*\* Entre un 56 i un 59 % dels pacients rebia metformina.

## Eficàcia d'alogliptina en poblacions especials

### Pacients d'edat avançada

Un 21% del total de pacients inclosos en estudis fase II i fase III eren  $\geq 65$  anys (1.990), dels quals 224 pacients eren  $\geq 75$  anys i 2 pacients eren  $\geq 85$  anys. Una anàlisi agregada dels resultats dels assajos d'alogliptina enfront placebo mostra resultats similars en el descens de l'HbA1c entre els pacients d'edat avançada ( $\geq 65$  anys) i els més joves ( $< 65$  anys) amb HbA1c ajustades per placebo de -0,67% i -0,51 % respectivament<sup>6,18</sup>.

L'estudi 303<sup>13</sup> va ser específicament dissenyat per avaluar l'eficàcia (en termes de reducció de l'HbA1c) d'alogliptina 25 mg enfront glipizida (5 - 10 mg) en pacients d'edat avançada (65 a 90 anys) durant 52 setmanes. Es van incloure pacients naïfs o bé en

tractament hipoglucemiant en monoteràpia (45,6%), havent passat aquests últims per un període de rentat de 4 setmanes. L'edat mitjana dels pacients inclosos va ser de 69,9 anys, un 83,1% en el grup d'alogliptina i un 88,1% en el de glipizida tenien  $< 75$  anys. L'HbA1c basal era d'aproximadament 7,5%. A diferència dels assajos pivots comparatius, el marge de no inferioritat establert va ser de 0,4%.

En la setmana 52 es va demostrar la no inferioritat però no la superioritat del grup alogliptina comparat amb el grup glipizida. Els descensos al final de l'estudi en l'HbA1c van ser més baixos de l'esperat per ambdós grups (-0,14% alogliptina i -0,09% glipizida). Un anàlisi post-hoc va mostrar que les reduccions dels pacients que havien estat prèviament tractats eren més baixes que en els pacients naïfs.

## Dades de seguretat<sup>5,6</sup>

Un total de 6.354 pacients han estat tractats amb alogliptina (a diferents dosis) en assajos de fase II i III. La incidència d'esdeveniments adversos en els pacients tractats amb alogliptina (66,6%) va ser similar a la dels grups placebo i amb comparadors actius (64,8% i 68,6% respectivament).

La incidència de reaccions adverses (RA) greus va ser lleugerament superior en el grup amb comparador actiu. La incidència de RA que van motivar l'abandonament va ser entre un 3,6 i un 4,1% en el

grup alogliptina i lleugerament superior en els grups amb comparadors actius (5,8%). La incidència de morts en el període d'estudi va ser baixa: no es va reportar cap cas en el grup placebo, es van reportar 4 morts en els grups de comparadors actius (0,2%) i 9 morts (0,1%) en el grup alogliptina. La majoria de morts eren de causa cardiovascular i dos d'elles (en el grup alogliptina) es van considerar relacionades amb el tractament.

La majoria d'efectes adversos van ser lleus o moderats. Les RA notificades amb més freqüència ( $\geq 5\%$ ) en els

pacients tractats amb alogliptina van ser: mal de cap, nasofaringitis i infecció de tracte respiratori superior.

Les reaccions adverses considerades d'especial interès en base a les observades durant el desenvolupament clínic d'alogliptina, a les condicions específiques de la DM2 o bé per ser considerades efectes de classe, són:

**Risc cardiovascular:** El risc cardiovascular d'alogliptina s'ha avaluat específicament en l'estudi 402 (EXAMINE)<sup>16</sup>. Es tracta d'un estudi amb cegament doble, de no inferioritat d'alogliptina enfront placebo en pacients amb DM2 i un infart agut de miocardi o angina inestable requerint hospitalització en els 15 a 90 dies previs a la randomització. La variable principal avaluada era una variable composta de mort per causa cardiovascular, infart de miocardi no fatal, o ictus no fatal.

Es van aleatoritzar 5.380 pacients a rebre alogliptina (2.701) o placebo (2.679) en addició al tractament hipoglucemiant i cardiovascular, amb un seguiment de 40 mesos (mitjana 18 mesos). La dosi d'alogliptina va ser ajustada segons la funció renal. La majoria eren homes (aproximadament 68%), de raça blanca (73%) i amb una edat mitjana de 61 anys (35% pacients  $\geq$  65 anys), un IMC de 28,7, una mitjana d'HbA1c basal de 8% (+/- 1,1%) i una durada mitjana de la DM2 entre 7,1 anys i 7,3 anys.

Es va produir un esdeveniment cardiovascular major en 305 pacients del grup alogliptina (11,3%) i en 316 pacients assignats a placebo (11,8%), (HR= 0,96; límit superior de l'IC unilateral, 1,16) demostrant la no inferioritat però no la superioritat. Al final del període d'estudi el descens de l'HbA1c va ser de -0,33% i +0,03% per alogliptina i placebo respectivament. La incidència d'hipoglucèmia, càncer, pancreatitis o angioedema va ser similar en ambdós grups.

L'anàlisi post-hoc de l'estudi EXAMINE<sup>17</sup> mostra que un 3,9% dels pacients del grup alogliptina van ser hospitalitzats per insuficiència cardíaca (IC) vs. 3,3% de pacients amb placebo (HR=1,19 IC95%: 0,90 a 1,58; p=0,22). En el grup de pacients sense història prèvia d'IC es va observar un lleuger increment en la taxa d'hospitalització per IC d'alogliptina vs. placebo (0,9%). En la variable composta (mort cardiovascular o hospitalització per insuficiència cardíaca) no es van trobar diferències (HR=1,0 IC95%: 0,82 a 1,21) entre els grups.

Es recomana precaució amb l'ús d'alogliptina en pacients d'alt risc d'insuficiència cardíaca i en pacients amb IC congestiva de graus III-IV de la New York Heart Association (NYHA), ja que l'experiència en aquests és limitada. Es recomana monitorar el tractament i vigilar l'aparició de signes i símptomes d'insuficiència cardíaca durant el tractament amb alogliptina.

**Reaccions d'hipersensibilitat:** La freqüència de reaccions d'hipersensibilitat va ser baixa en els pacients en tractament amb alogliptina. Atès aquest efecte advers conegut dels IDPP4, l'alogliptina està contraindicada en pacients amb antecedents d'una reacció greu d'hipersensibilitat (reacció anafilàctica, xoc anafilàctic i angioedema) a qualsevol IDPP4.

**Risc pancreàtic:** També va ser poc freqüent la pancreatitis, tot i que els grups amb alogliptina es van associar a un risc major en comparació amb els comparadors. Com a mesura general es recomana informar els pacients dels símptomes característics de la pancreatitis (dolor abdominal persistent i intens que pot irradiar a l'esquena). No s'ha notificat cap cas de neoplàsia de pàncrees en els pacients assignats a alogliptina en estudis controlats (incloent-hi els estudis a llarg termini) i en estudis no controlats la incidència reportada va ser baixa i es va considerar que era consistent amb la incidència esperada en la població amb DM2.

**Hipoglucèmia:** No es va observar un increment de la hipoglucèmia comparada amb placebo quan alogliptina es va combinar amb sulfonilurea o MET. Però sí quan alogliptina 25 mg es va associar en triple teràpia a MET i PIO (estudis 322 OP-004 i estudi 009) i quan es va associar a insulina (estudi 011). Es recomana precaució en aquestes combinacions i ajustar la dosi dels fàrmacs en combinació si cal.

**Seguretat en poblacions especials:** No s'ha observat un increment en la incidència d'efectes adversos en pacients amb malaltia renal de lleu a moderada. El nombre de pacients amb insuficiència renal greu és negligible en els estudis pivots. En canvi, en l'estudi EXAMINE es van incloure pacients amb diferents graus de malaltia renal i tampoc es van observar diferències entre grups. S'ha de tenir present que la dosi d'alogliptina requereix ajustament segons la funció renal.

Els pacients amb insuficiència hepàtica van ser exclosos i el seu ús no es recomana en pacients amb insuficiència hepàtica greu. En l'experiència postcomercialització s'han reportat 5 casos d'hepatotoxicitat, incloent-hi un cas de fallida hepàtica. Un comitè independent va concloure que en 3/5 casos alogliptina era probablement la causa de l'hepatotoxicitat. Tot i que aquesta relació causal no ha estat confirmada cal tenir especial precaució i realitzar proves de funció hepàtica a l'inici i durant el tractament amb alogliptina.

### Interaccions amb aliments i medicaments<sup>5</sup>

- No s'han identificat interaccions entre alogliptina i altres fàrmacs o aliments.

## Utilització en grups especials<sup>5</sup>

**Pacients d'edat avançada (≥ 65 anys):** no es recomana un ajust de dosi en funció de l'edat, encara que s'ha de tenir en compte que en pacients d'edat avançada la funció renal pot estar disminuïda.

**Pacients pediàtrics:** no hi ha informació disponible en aquest grup de pacients, per la qual cosa no es recomana el seu ús en pacients menors de 18 anys d'edat.

**Insuficiència renal:** en pacients amb insuficiència renal moderada (aclarament de creatinina  $\geq 30$  ml/min a  $\leq 50$  ml/min), s'ha d'administrar la meitat de la dosi recomanada d'alogliptina (12,5 mg/dia), mentre que en

els pacients amb insuficiència renal greu (aclarament de creatinina  $< 30$  ml/min) o malaltia renal terminal que requereixi hemodiàlisi, s'ha d'administrar un quart de la dosi recomanada (6,25 mg/dia) i no cal tenir en compte el temps de diàlisi.

**Insuficiència hepàtica:** no és necessari un ajustament de dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada. No es recomana el seu ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu.

**Embaràs i lactància:** no es recomana l'ús d'alogliptina ja que no hi ha informació en aquest grup de pacients. Es desconeix si alogliptina s'excreta en llet materna o si afecta a la fertilitat en humans.

## Costos

### Cost incremental

A la taula 4 es presenta el cost del tractament anual amb alogliptina davant del cost del tractament anual amb SU, PIO, i gliptines, i anàlegs del GLP-1, així com el cost incremental davant d'aquestes alternatives.

En el cas de les sulfonilurees s'han considerat els principis actius prioritzats. Per al grup de les gliptines, s'ha seleccionat sitagliptina, per ser la gliptina amb major experiència d'ús i menor cost.

**Taula 4. Comparativa de cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA, euros (€) 2015**

	Alogliptina	Sulfonilurees	Pioglitazona	Sitagliptina	Exenatida
<b>Presentació</b>	Vipidia® 25 mg; 28 comprimits <sup>‡</sup>	Gliclazida, glimepirida, glipizida*	Pioglitazona EFG 15 mg i 30 mg; 56 comprimits	Januvia® 100 mg 56 comprimits	Byetta® 5 mcg; Byetta® 10 mcg; 1 ploma precarregada (60 dosis)
<b>Preu envàs (PVP)<sup>†</sup></b>	44,76 €	–	39,37 € 60,2 €	111,9 €	112,4 € 133,47 €
<b>Preu unitari</b>	1,60 €	0,030 € - 0,9 €	0,70 € 1,08 €	1,99 €	1,87 € 2,22 €
<b>Posologia</b>	25 mg/dia	–	15 - 30 mg/dia	100 mg/dia	DI: 5 mcg bid (1r mes) DM: 10 mcg
<b>Cost dia</b>	1,60 €	0,07 € - 0,19 €	0,70 € - 1,08 €	1,99 €	DI: 3,75 € DM: 4,45 €
<b>Cost tractament anual</b>	584 €	25,2 € - 68,01 €	255,5 € - 392,38 €	729,35 €	1.602,82 € ∞
<b>Cost incremental anual davant dels comparadors de referència; Mitjana (rang) ‡</b>	--	<b>+537,4 €</b> (+515,9 a +558,8)	<b>+260,06 €</b> (+91,62 a 328,5)	<b>-145,31 €</b>	<b>-1.018,82 €</b>

**Bid:** dos cops al dia. **DI:** dosi inicial; **DM:** dosi de manteniment.

<sup>‡</sup> PVP Vipidia® 12,5 mg 28 comprimits: 22,39 €; PVP Vipidia® 6,25 mg, 28 comprimits: 11,19 €

\* S'han considerat les diferents presentacions disponibles de les sulfonilurees prioritzades.

<sup>†</sup> PVP IVA consultat en el Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), Desembre 2015.

<sup>‡</sup> Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost anual superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost anual inferior al comparador.

∞ Considerant el primer any de tractament.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

S'han identificat 3 informes d'avaluació realitzats per altres agències avaluadores. Les recomanacions realitzades per aquestes agències estan recollides a la taula 5.

**Taula 5: Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre alogliptina en la indicació avaluada.**

Institució	Àmbit	Recomanació
<b>Haute Autorité de Santé (HAS)</b> <sup>19</sup>	França	Tot i que considera que alogliptina no aporta cap novetat en la terapèutica de la DM2 en recomana la inclusió en el SNS. Considera que el benefici és substancial en teràpia doble en combinació amb metformina, i en combinació amb sulfonilurea i insuficient en combinació amb insulina en doble teràpia i en combinació amb metformina i sulfonilurea en triple teràpia i moderada en combinació amb metformina i insulina.
<b>Scotish Medicines Consortium (SMC)</b> <sup>20</sup>	Escòcia	L'SMC restringeix l'ús d'alogliptina la teràpia combinada doble: <ul style="list-style-type: none"><li>En combinació amb metformina, quan metformina sola juntament amb dieta i exercici no assoleix un control glucèmic adequat en pacients en els quals l'addició de sulfonilurea és inadequat.</li><li>En combinació amb una sulfonilurea, quan la sulfonilurea sola, juntament amb dieta i exercici no aconsegueix un control glucèmic adequat en pacients en què l'ús de metformina és inapropiat degut a contraindicacions o intolerància.</li></ul> No es va sol·licitar la indicació en combinació en triple teràpia.
<b>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</b> <sup>21</sup>	Austràlia	El PBAC recomana la inclusió d'alogliptina en el SNS australià per al seu ús en pacients mal controlats (HbA1c > 7%) tot i el tractament amb metformina o una sulfonilurea. No es va sol·licitar la indicació en combinació en triple teràpia o amb insulina.

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa s'ha realitzat entre alogliptina i els seus comparadors de referència.

### 1. Eficàcia comparada

Al igual que la resta dels IDPP4 es desconeix el benefici d'alogliptina sobre la reducció de les complicacions micro i macrovasculars associades a la DM2.

La seva eficàcia en termes de reducció de l'HbA1c (variable subrogada) és modesta, amb reduccions addicionals quan s'afegeix a altres hipoglucèmians de l'ordre de 0,5% a 0,6%. Disposa d'un assaig comparatiu davant de la teràpia doble de referència (MET + glipizida), encara que aquest presenta limitacions que fan qüestionar la validesa dels resultats, que, d'altra banda, tampoc van ser clínicament rellevants. Per tant, alogliptina en combinació doble amb MET no ha demostrat clarament ser similar a MET + sulfonilurea. No hi ha evidència comparada en teràpia triple i tan sols es disposa d'un assaig que compara la combinació triple (ALO + MET + PIO) amb una combinació doble (MET + PIO), en el qual les diferències en la reducció de l'HbA1c són també modestes. Alogliptina no s'ha comparat amb altres fàrmacs del seu grup.

**Conclusió:** Inferior.

### 2. Seguretat comparada

En un estudi de seguretat a llarg termini en pacients d'alt risc cardiovascular, alogliptina comparada amb placebo ha mostrat que no augmenta els esdeveniments cardiovasculars majors.

Alogliptina és ben tolerada, amb un perfil de seguretat similar i consistent amb la resta d'IDPP4. Ha presentat un efecte neutre sobre el pes, i el risc d'hipoglucèmia va ser similar a placebo quan s'associa a metformina o sulfonilurea. Tanmateix, el risc d'hipoglucèmia és major en la combinació triple amb MET i PIO.

S'ha usat de manera segura en pacients d'edat avançada i en pacients amb malaltia renal crònica de lleu a moderada, però falten dades en pacients amb IR greu, així com en pacients amb insuficiència hepàtica i insuficiència cardíaca de graus III i IV de la NYHA.

Preocupen especialment les reaccions d'hepatotoxicitat notificades en l'experiència postcomercialització d'alogliptina i es recomana monitorar la funció hepàtica en els pacients tractats amb alogliptina.

**Conclusió:** Inferior.

### 3. Pauta comparada

Alogliptina s'administra una vegada al dia via oral, igual que sitagliptina, saxagliptina i linagliptina, pioglitazona i algunes sulfonilurees.

**Conclusió:** Similar.

### 4. Cost comparat

El cost d'alogliptina és superior a les sulfonilurees i la pioglitazona i inferior a sitagliptina i anàlegs del GLP-1.

## DICTAMEN

DICTAMEN	
A	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
B	El seu ús és adequat en situacions concretes.
C	<b>Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.</b>
D	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

D'acord amb les evidències disponibles, alogliptina en tractament combinat no suposa un avenç terapèutic respecte als antidiabètics de referència per al tractament de la diabetis mellitus tipus 2 en termes d'eficàcia o seguretat.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME ALOGLIPTINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Del Prato et al.</p> <p>Diabetes, Obes and Metab. 2014; 16: 1239-1246.</p> <p>(Número de registre en ClinicalTrials.gov: NCT00856284)</p> <p><b>Ref .12</b></p> <p><b>Finançat per:</b> Takeda Global Research &amp; Development Center, Inc. Deerfield, Illinois.</p>	<p>Assaig clínic aleatoritzat, multicèntric, cegament doble, de tres braços, de grups paral·lels.</p> <p>Estudi pivotal.</p> <p>Durada: 104 setmanes</p> <p>Objectiu: Comparar la durabilitat de l'eficàcia de ALO + MET vs MET + GLIP durant 2 anys.</p> <p>Marge de no inferioritat preestablert: límit superior de l'interval de confiança (98,75%) per la diferència en el canvi de % HbA1c a les 104 setmanes: 0,3%.</p>	<p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients de 18 - 80 anys amb DM2</p> <p>HbA1c &gt; 7,0 i ≤ 10%.</p> <p>IMC 23 - 45 kg/m<sup>2</sup></p> <p>Amb mal control glucèmic: (i) HbA1c 7,0 - 9,0% amb glucèmia en dejú &lt; 15,3 mmol/l en tractament estable amb metformina (≥ 1500 mg/dia o dosi màxima tolerada), o (ii) HbA1c 7,5 - 10% amb metformina a dosis &lt; 1500 mg sense dosi màxima tolerada documentada i que assolien una HbA1c 7,0 - 9,0% i glucèmia &lt; 15,3 mmol/l després d'estabilització amb metformina (≥ 1500 mg/dia o dosi màxima tolerada) durant 8 setmanes.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Tractament amb altres antidiabètics en els dos mesos previs PAS ≥ 150 mmHg i/o PAD ≥ 90 mm Hg Història de càncer Pacients amb classe III-IV de la NYHA d'insuficiència cardíaca. Que rebessin alogliptina en un estudi previ. Història d'angioplastia coronària, stent coronari, o bypass coronari o infart de miocardi en els últims 3 mesos abans del cribratge.</p>	<p>ALO 12,5 + MET (n = 371)</p> <p>ALO 25 mg + MET (n = 382)</p> <p>MET + GLIP (n = 336)</p>	<p><b>EFICÀCIA</b></p> <p><b>Variable principal:</b> Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 104) respecte del valor basal.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en %HbA1c (setmana 104)</p> <p><b>Variable secundària:</b> Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 104.</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 104.</p> <p><b>SEGURETAT</b></p> <p>% d'esdeveniments adversos</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia.</p> <p>Discontinuació degut a EA</p> <p>≥ 1 esdeveniment advers cardiovascular major</p> <p>Pancreatitis</p>	<p><b>Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 104) respecte del valor basal.</b> ALO 25 + MET: -0,72% MET + GLIP: -0,59%</p> <p><b>Diferència entre grups en el canvi en %HbA1c (setmana 104)</b> ALO + MET vs. MET + GLIP: -0,13 (IC98,75 %: ∞, -0,006); (p = 0,010)</p> <p><b>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 104.</b> ALO + MET: 48,5% MET + GLIP: 42,8% p &lt; 0,004</p> <p><b>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 104.</b> ALO + MET: 24,1% MET + GLIP: 19,0% p = 0,019</p> <p><b>% d'esdeveniments adversos</b> ALO + MET: 79,8% MET + GLIP: 77,8%</p> <p><b>Incidència d'hipoglucèmia.</b> ALO + MET: 1,4 % MET + GLIP: 23,2%</p> <p><b>Discontinuació degut a EA</b> ALO + MET: 8,4% MET + GLIP: 9,4%</p> <p><b>≥ 1 esdeveniment advers cardiovascular major</b> ALO + MET: 0,9% MET + GLIP: 1,3%</p> <p><b>Pancreatitis</b> ALO + MET: 0,1% MET + GLIP: 0,3%</p>	<p><b>Comparador:</b> El comparador (glipizida) és adequat. Les dosis es podien titular de 5 mg a 20 mg, tot i que la dosi mitjana al final de l'estudi va ser de 5,2 mg.</p> <p><b>Anàlisi:</b> L'anàlisi primària es va fer en la població per protocol. Seria desitjable disposar també dels resultats en la població per intenció de tractar.</p>	<p>Aleatorització: 1 Cegament doble: 1 Pèrdues: 1 Aleatorització apropiada: 1 Cegament apropiat: 1</p>

**ALO:** alogliptina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **EA:** efectes adversos; **GLIP:** glipizida; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índex de massa corporal; **MET:** metformina; **PAD:** pressió arterial diastòlica; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona.

(#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.



**INFORME ALOGLIPTINA. TAULA RESUM D'ASSAJOS CLÍNICS CONTROLATS**

Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variables de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi (escala Jadad) (#)
<p>Bosi et al. Diabetes, obes and Metb. 2011; 13: 1088-1096.</p> <p>(Número de registre en ClinicalTrials.gov: NCT00432276)</p> <p><b>Ref .13</b></p> <p><b>Finançat per:</b> Takeda Global Researhd &amp;development Center, Inc. Deerfield, Illinois</p>	<p>Assaig clínic de no inferioritat, aleatoritzat, multicèntric, cegament doble.</p> <p>Estudi pivot.</p> <p>Durada: 52 setmanes</p> <p><b>Objectiu:</b> Comparar l'eficàcia i seguretat de ALO + PIO + MET vs PIO + MET</p> <p>Marge de no inferioritat preestablert: límit superior de l'interval de confiança per la diferència en el canvi de % HbA1c a les 26 i 52 setmanes: 0,3%</p>	<p><b>Criteris d'inclusió:</b> Pacients d' edat ≥18 anys</p> <p>HbA1c &gt; 7,0 i ≤ 10%.</p> <p>En tractament amb dosis estables de MET (≥ 1500 mg/dia) i amb PIO 30 mg durant almenys 2 mesos abans del cribratge.</p> <p>IMC 23 - 45 kg/m2</p> <p>PAS &lt; 160 mm Hg, i PAD &lt; 100 mm HG.</p> <p><b>Criteris d'exclusió:</b> Diabetis que no sigui DM2. Pacients amb classe I-IV de la NYHA (països UE) i classe III-IV (resta de països) d'insuficiència cardíaca. Història d'angioplàstia coronària, stent coronari, o bypass coronari o infart de miocardi en els últims 6 mesos abans del cribratge.</p>	<p>ALO 25 mg + PIO 30 mg + MET (n = 404)</p> <p>PIO 45 mg + MET (n = 399)</p>	<p><b>EFICÀCIA</b></p> <p><b>Variable principal:</b> Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 52) respecte del valor basal.</p> <p>Diferència entre grups en el canvi en %HbA1c (setmana 52)</p> <p><b>Variables secundàries</b></p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 52.</p> <p>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 52.</p> <p><b>SEGURETAT</b></p> <p>% d'esdeveniments adversos</p> <p>Incidència d'hipoglucèmia</p> <p>EA relacionats amb el tractament</p>	<p><b>Canvi mitjà en el % d'HbA1c (setmana 52) respecte del valor basal.</b></p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: -0,70</p> <p>PIO 45 + MET: -0,29</p> <p><b>Diferència entre grups en el canvi en %HbA1c (setmana 52)</b></p> <p>ALO + MET+ PIO 30 mg vs. PIO 45 + MET: -0,42 (IC97,5%: ∞, -0,28); (p = 0,0001)</p> <p><b>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 7,0 a la setmana 52.</b></p> <p>ALO + MET+ PIO 30 mg: 33,2%</p> <p>PIO 45 + MET: 21,3%; p &lt; 0,001</p> <p><b>Proporció de pacients amb HbA1c ≤ 6,5 a la setmana 52.</b></p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 8,7%</p> <p>PIO 45 + MET: 4,3% p &lt; 0,001</p> <p><b>% d'esdeveniments adversos</b></p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 71,5%</p> <p>MET + PIO 45: 68,9 %</p> <p><b>Incidència d'hipoglucèmia</b></p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 4,5%</p> <p>MET + PIO 45: 1,5%</p> <p><b>EA relacionats amb el tractament</b></p> <p>ALO + MET + PIO 30 mg: 21,8%</p> <p>MET + PIO 45: 18,8%</p>	<p><b>Comparador:</b> Aquest estudi definit com a comparador actiu compara en realitat un grup tractat en triple teràpia amb un grup amb doble teràpia.</p> <p><b>Anàlisi:</b> L'anàlisi primària es va fer en la població per protocol. Seria desitjable disposar també dels resultats en la població per intenció de tractar.</p>	<p>Aleatorització: 1</p> <p>Cegament doble: 1</p> <p>Pèrdues: 1</p> <p>Aleatorització apropiada: 1</p> <p>Cegament apropiat: 1</p>

**ALO:** alogliptina; **DM2:** diabetis mellitus tipus 2; **EA:** efectes adversos; **GLIP:** glipizida; **HbA1c:** hemoglobina glicosilada; **IMC:** índex de massa corporal; **MET:** metformina; **PAD:** pressió arterial diastòlica; **PAS:** pressió arterial sistòlica; **PBO:** placebo; **PIO:** pioglitazona.

(#) Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

## Annex II. Taules de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA					
		ALOGLIPTINA		GLIPIZIDA	PIOGLITAZONA
		Del Prato et al.	Bosi et al.	Del Prato et al	Bosi et al
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	79,8%	77,8%	71,5%	68,9%
	EA greus	11%	9,3%	5,0%	5,0%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	8,4%	9,4%	3,0%	4,0%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No es disposa d'informació en menors de 18 anys		No es disposa d'informació en població pediàtrica	No es disposa d'informació en menors de 18 anys
	Ancians	Sí però amb precaució		Administrar amb precaució, realitzant ajustaments de dosi de 2,5 a 5mg segons la resposta.	No es requereix cap ajustament de dosi
	Embaràs	No es disposa de dades		No es recomana usar glipizida durant l'embaràs	No es recomana usar pioglitazona durant l'embaràs
	Lactància	Es desconeix si alogliptina s'excreta en la llet materna		Es desconeix si glipizida s'excreta en la llet materna	Es desconeix si pioglitazona s'excreta en la llet materna
	Insuficiència hepàtica (IH)	No és necessari un ajustament de dosi en pacients amb IH lleu o moderada. No es recomana el seu ús en pacients amb IH greu.		Ajustar dosis d'inici a 2,5 mg/dia.	Contraindicat
	Insuficiència renal (IR)	En pacients amb una IR moderada (aclarament de creatinina $\geq$ 30 ml/min), s'ha d'administrar la meitat de la dosi (12,5 mg/dia), en els pacients amb IR greu (aclarament de creatinina $<$ 30 ml/min) o malaltia renal terminal que requereixi hemodiàlisi, s'ha d'administrar un quart de la dosi (6,25 mg/dia) i no cal tenir en compte el temps de diàlisi.		Ajustar la dosi inicial de glipizida a 2,5 mg.	No es requereix ajustament de dosi en IR (aclarament de creatinina $>$ 4 ml/min). No es disposa d'informació sobre el seu ús en pacients dialitzats.
INTERACCIONS	Impacte sobre la salut	- No hi ha interaccions destacables		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poden augmentar l'efecte hipoglucemiant: alcohol, antifúngics, AINE, altes dosis d'AAS, IECA, anti-H2, IMAO, fluorquinolones, antiàcids, beta-blocadors.</li> <li>- Fàrmacs que poden disminuir l'efecte hipoglucemiant: clorpromazina, corticoides, simpaticomimètics, anticonceptius orals, fenitoïna, isoniazida, antagonistes dels canals de calci, diürètics tiazídics i hormones tiroïdals.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- L'administració conjunta amb gemfibrozil pot incrementar l'exposició a pioglitazona (ajustar dosi).</li> <li>- Rifampicina disminueix la concentració de pioglitazona (monitorar glucèmia i pot ser necessari incrementar la dosi de pioglitazona).</li> </ul>
EFECTE DE CLASSE		Processos infecciosos, erupció cutània, pancreatitis		Hipoglucèmia, augment de pes	Augment de pes, retenció de líquids (edema, IC), càncer bufeta, risc de fractura.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.		No descrits.	No descrits.
PLA DE GESTIÓ DE RISCOS		Sí		No	No

## Bibliografia

1. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://catsalut.gencat.cat/ca/detalls/articles/diabetis-mellitus-tipus-2>
2. Mata M, Cos FX, Morros R, Diego L, Barrot J, Berengué M, et al. Abordatge de la diabetis mellitus tipus 2. (2a ed). Barcelona: Institut Català de la Salut (ICS), 2013 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/docs/GuiaDiabetis2015.pdf>
3. Type 2 diabetes: The management of type 2 diabetes. NICE guidelines CG87. London (United Kingdom): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2009 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG87>
4. Management of diabetes: guideline nº 116. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN); 2010 [citad maig 2015]. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/116/index.html>
5. Ficha Técnica de Vipidia® (alogliptina). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2014 [citad desembre 2015]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002182/WC500152271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002182/WC500152271.pdf)
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Vipidia® (alogliptina). EMEA/H/C/002182/0000. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2013 [citad desembre 2015]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002182/WC500152273.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002182/WC500152273.pdf)
7. DeFronzo RA, Fleck PR, Wilson CA, Mekki A. Alogliptin study 010 group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes and inadequate glycemic control. Diabetes Care. 2008; 31: 2315-2317.
8. Pratley R E, Kipnes MS, Fleck PR, Vilson C, Mekki. Alogliptin Study 007 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by glyburide monotherapy. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009; 11: 167-176
9. Nauck MA, Ellis GC, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin Study 008 Group. Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Int J Clin Pract. 2009; 63 (1):46-55.
10. Pratley RE, Reusch JE, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin study 009 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin added to pioglitazone in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Curr Med Res Opin. 2009; 25 (10):2361-71.
11. Rosenstock J, Rendell MS, Gross JL, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes reduces HbA1c without causing weight gain or increased hypoglycaemia. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2009 (11):1145-1152.
12. Del Prato S, Camisasca R, Wilson C, Fleck P. Durability of the efficacy and safety of alogliptina compared with glipizide in type 2 diabetes mellitus: a 2-year study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2014; 16: 1239-1246.
13. Bosi E, Ellis GC, Wilson CA, Fleck PR. Alogliptin as a third oral antidiabetic drug in patients with type 2 diabetes and inadequate glycaemic control on metformin and pioglitazone: a 52-week, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group study. Diabetes, Obesity and Metabolism, 2011; 13: 1088-1096.
14. Rosenstock J, Wilson C, Fleck PR. Alogliptin versus glipizide monotherapy in elderly type 2 diabetes mellitus patients with mild hyperglycaemia: a prospective, double-blind, randomized, 1-year study. Diabetes, Obesity and Metabolism 2013; 15: 906-914
15. Rosenstock J, Inzucchi SE, Seuffer J, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Initial Combination Therapy With Alogliptin and Pioglitazone in Drug-Naïve Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes care 2010; 33:2406-2408.
16. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. New Engl J Med, 2013; 369:1327-35.
17. Zannad F, Cannon CP, Gushman WC, Bakris GL, Menon V, Perea AT, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. The Lancet 2015; 385 (9982): 2067-2076.
18. Pratley RE1, McCall T, Fleck PR, Wilson CA, Mekki Q. Alogliptin use in elderly people: a pooled analysis from phase 2 and 3 studies. J Am Geriatr Soc. 2009;57(11):2011-9.
19. Haute Autorité de Santé: VIPIDIA (alogliptin) and VIPDOMET (alogliptin/metformin), antidiabetics. Transparency Committee Opinion of 22 October 2014 (CT-13127)
20. Scottish Medicines consortium. Alogliptin, 25 mg, 12.5 mg, 6.25 mg film-coated tablets (Vipidia®). SMC No. (937/14). August 2014.
21. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary document. Alogliptin, tablet, 6,25 mg, 12,5mg, 25 mg Nesina®. July 2013.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica de Medicaments en l'Àmbit de l'Atenció Primària i Comunitària (**PHF-APC**) amb el suport tècnic de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Alogliptina en el tractament de la diabetis mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2016.

© 2016, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Agència de Qualitat i Avaluació  
Sanitàries de Catalunya (AQuAS)

1a Edició, juny 2016. Barcelona

Els continguts d'aquesta obra  
estan subjectes a una llicència  
de Reconeixement-NoComercial-  
SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a:  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ca>

